

氏 名（本籍）	福 永 航 也（和歌山県）
学位の種類	博士（獣医学）
学位記番号	甲第126号
学位授与年月日	平成23年3月15日
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	イヌの薬物治療において薬物動態学的相互作用をもたらす因子に関する研究
論文審査委員	（主査）浅 井 史 敏 （副査）折 戸 謙 介 土 屋 亮

論 文 内 容 の 要 旨

薬物治療中は他の薬物や食物の相互作用について考慮する必要がある。ヒトでは、併用薬、食餌、病態、経口投与補助剤、サプリメントなど様々な因子により薬物の体内動態が変化することが報告され、これらの情報をもとに適正な薬物治療が行われている。しかし、獣医療では、薬物相互作用を引き起こす因子に関する知見が非常に少ない。薬物相互作用により血中濃度が予測より増加あるいは減少することで、薬物の効果を過小評価したり、副作用を過大評価したりしてしまうケースがある。例えば、ゾニサミドはイヌのてんかん発作に対し有効性が高いことが前臨床試験において判明していたが、実際の獣医療ではてんかん発作を抑制しないというのが獣医師の見解であった。この矛盾は、獣医療でのてんかん発作に対する第一選択薬であるフェノバルビタールが薬物代謝酵素を誘導し、ゾニサミドがその誘導した酵素で分解されるという薬物相互作用が原因であることを本論文の第1章で明らかにした。

薬物相互作用を引き起こす因子は獣医療特有のものも多く、ヒトの情報が転用できない場合が多い。ヒトのてんかんに対し広く用いられているバルプロ酸やカルバマゼピンは、イヌでは代謝が著しく速いため、1日に4-5回投与しなければ有効血中濃度を維持できない。そのため、イヌのてんかんにはフェノバルビタールが第一選択として用いられている。このことが、前述のイヌ特有の薬物相互作用を引き起こした。また、イヌはヒトとは異なり、毎日同じドッグフードを摂取する。ドッグフードの成分が薬物と相互作用を引き起こす場合、その作用は継続するため、イヌ特有の薬物-食餌相互作用が惹起される可能性が非常に高い。

本論文では、獣医臨床イヌで薬物相互作用を惹起する因子を薬物動態学的観点から明らかにすることで、獣医療における適正な薬物使用法確立の礎を構築した。

第1章 薬物－薬物相互作用：フェノバルビタールが抗てんかん薬ゾニサミドの薬物動態におよぼす影響とその持続期間

フェノバルビタールはイヌのてんかんに対し第一選択薬として用いられている。しかし、副作用などにより減量あるいは退薬すべき時には、ゾニサミドと併用あるいはゾニサミド単独投与に変更することが多い。本章では、これら2薬の相互作用の可能性について追究した。フェノバルビタール反復投与中にゾニサミドを経口投与すると、ゾニサミドの最高血中濃度および半減期はフェノバルビタール非投与に比べ減少した。この作用は、フェノバルビタール断薬後も10週間持続した。また、チトクロームP450（CYP）活性の指標となるアンチピリンの代謝は断薬後4週まで促進されていた。本結果より、フェノバルビタール反復投与時および断薬後10週間はゾニサミドの代謝が促進されることでその血中濃度が減少し、少なくとも断薬後4週間はCYP誘導が血中濃度減少のメカニズムとして関与していることが示唆された。

第2章 薬物－食餌相互作用：尿pHコントロール食が抗てんかん薬フェノバルビタールの薬物動態におよぼす影響

イヌでは、尿石症の治療・予防に尿を酸性化する食餌やアルカリ化する食餌を用いる。また、これらの尿石症は抗てんかん薬投与時により多く誘発される可能性が示唆されている。本章では、尿pHコントロール食と抗てんかん薬フェノバルビタールの相互作用の可能性について追究した。尿をアルカリ化または酸性化する食餌を与え、フェノバルビタールを単回経口投与すると、フェノバルビタールの血中半減期は、尿をアルカリ化する食餌で短くなり、酸性化する食餌で長くなった。また、フェノバルビタールの尿中排泄率は、尿のアルカリ化により上昇し、酸性化で低下した。本章では、尿pHコントロール食がフェノバルビタールの尿排泄率を変化させ、薬物動態に影響をおよぼすことが明らかとなった。

第3章 薬物－病態相互作用：僧帽弁閉鎖不全（MR）が新規心不全薬ニコランジルの薬物動態におよぼす影響

イヌの心不全治療（主にMR）にはACE阻害薬、ジゴキシン、ループ利尿薬、ピモベンダンが用いられているが、これらを併用しても十分な効果を得られない症例が少なくないため、新規心不全薬の開発が待たれている。MRは薬物の体内動態に影響を与えることが報告されているため、本章では、獣医領域で有用性が期待される冠血管拡張薬ニコランジルとMRとの相互作用の可能性について追究した。作出したMR犬にニコランジルを経口投与したところ、ニコランジルの血中濃度は投与量依存性に増加した。薬物動態学的解析の結果、ニコランジルの体内動態はMR犬とコントロール犬との間に差は認められなかった。MRがニコランジルの薬物動態には影響を与えないことが示唆された。

第4章 薬物—経口投与補助剤相互作用：経口投与補助剤（ペースト、カプセルおよびオブラート）がゾニサミドの薬物動態におよぼす影響

獣医療では、ペースト状の食べ物、カプセルやオブラートなどの経口投与補助剤は、粉薬や苦い薬物、多数の薬物を投与するときに汎用されているが、これらが薬物動態におよぼす作用は不明であった。本章では、苦みが強いにもかかわらず長期間にわたり反復投与する必要のある抗てんかん薬ゾニサミドを経口投与した時に、これらの経口投与補助剤がゾニサミドの薬物動態に及ぼす影響について追究した。単回経口投与後のゾニサミドの吸収は、ペーストで包むともっとも速く、カプセル、オブラートの順に遅かった。ペースト、カプセルおよびオブラートで包むことはゾニサミドの吸収を遅らせることが明らかとなった。

第5章 薬物—サプリメント相互作用：セントジョーンズワートが免疫抑制剤シクロスポリンの薬物動態におよぼす影響

シクロスポリンは、イヌのアトピー性皮膚炎に対し有効性が高い薬物である。セントジョーンズワートは、無駄吠えや分離不安などのストレス要因に対し有用性が認められているサプリメントであり、アトピー性皮膚炎で痒みに苦しむイヌにシクロスポリンとともに併用する可能性がある。本章では、セントジョーンズワートとシクロスポリンの相互作用の可能性について追究した。セントジョーンズワート反復投与開始から少なくとも1週間後にはシクロスポリンの血中濃度は減少し、その作用は4週間持続した。小腸および肝臓のCYP mRNA量を測定すると、それぞれCYP2B11/3A12およびCYP2C21/3A12のmRNA量が増加していた。以上の結果より、セントジョーンズワートが小腸及び肝臓のCYP3A12量を増加することによってシクロスポリンの薬物動態に影響をおよぼすことが示唆された。

本論文では、イヌ特有に薬物相互作用を引き起こす因子について薬物動態学的手法を用いて追究した。その結果、併用薬、食餌、病態、経口投与補助剤、およびサプリメントがCYP量増加などを引き起こすことで薬物動態に影響を与える可能性があることが明らかになった。本論文ではイヌの薬物相互作用研究の重要性を示唆するとともに、獣医療における適正な薬物使用法確立の礎を構築した。

論文審査の結果の要旨

疾病の予防及び治療において薬物治療は重要な役割を担っている。近年では、単剤での薬物治療は少なく、複数の薬剤を併用する併用療法が一般的となっている。しかし、複数の薬物を併用した際には個々の薬物が互いに影響を及ぼす場合があり、これは薬物相互作用と称される。薬物相互作用は薬物間だけに発現するものではなく、薬物と食餌、病態、経口投与補助剤、サプリメントなどとの相互作用の可能性も指摘されている。近年、人医療では薬物相互作用を引き起こす様々な因子について多くの研究がなされ、その成果が薬物治療を適正に実施するためにフィードバックされている。一方、

獣医療では薬物相互作用を引き起こす因子に関する知見は非常に少ないのが現状である。また、獣医療において考慮しなければならない薬物相互作用を引き起こす因子には獣医療特有のものもあり、ヒトの情報が転用できない場合が少なくない。

一般に、薬物相互作用は薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用に分類される。本論文では、獣医臨床においてイヌに処方される各種の薬物について薬物動態学的相互作用を惹起する可能性のある因子について検討している。本論文は5章から構成されており、各章の成績は以下のように要約される。

第1章 薬物－薬物相互作用：フェノバルビタールが抗てんかん薬ゾニサミドの薬物動態におよぼす影響とその持続期間

イヌのてんかんに対しフェノバルビタールは第一選択薬として用いられているが、副作用などにより減量あるいは退薬すべき際には、多くの場合、ゾニサミドと併用あるいはゾニサミド単独投与に変更される。本章では、これら2薬の相互作用の可能性について検討した。フェノバルビタールを反復経口投与することにより経口投与後のゾニサミド血中濃度が減少し、このゾニサミドの血中濃度の減少は、フェノバルビタール反復投与中止後10週間持続した。この相互作用のメカニズムとしてチトクローム P450 (CYP) 活性の上昇が少なくとも投与中止後4週までは関与していると考えられた。本章より、フェノバルビタール反復投与時および投与中止後10週間はゾニサミドの代謝が促進され、ゾニサミド単独投与時よりも血中濃度が減少することが示唆された。

第2章 薬物－食餌相互作用：尿 pH コントロール食が抗てんかん薬フェノバルビタールの薬物動態におよぼす影響

イヌでは、尿石症の治療・予防に尿を酸性化する食餌やアルカリ化する食餌が用いられる。また、これら尿石症は抗てんかん薬投与時により多く誘発される可能性が示唆されており、抗てんかん薬の動態と尿 pH コントロール食の間には密接な関係があり得る。本章では、尿 pH コントロール食と抗てんかん薬フェノバルビタールの相互作用の可能性について検討した。尿をアルカリ化または酸性化する食餌を与え、フェノバルビタールを単回経口投与すると、フェノバルビタールの血中濃度は、尿をアルカリ化する食餌で低くなり、酸性化する食餌で高くなることを見出した。この相互作用はフェノバルビタールの尿中排泄が尿のアルカリ化により上昇し、酸性化で低下することが原因であると結論された。本章より、尿 pH コントロール食がフェノバルビタールの薬物動態に影響をおよぼすことが実証された。

第3章 薬物－病態相互作用：僧帽弁閉鎖不全 (MR) が新規心不全薬ニコランジルの薬物動態におよぼす影響

イヌの心不全治療（主に MR）には ACE 阻害薬、ジゴキシン、ループ利尿薬、ピモベンダンが用い

られているが、これらを併用しても十分な効果を得られない症例が少なくないため、新規心不全薬の開発が待たれている。また、MRは薬物の血中濃度に影響を与えとの報告があり、MRと心不全薬の動態の間には密接な関係があると考えられている。本章では、MRと上記薬物とは作用が全く異なる冠血管拡張薬ニコランジルの相互作用の可能性について検討した。MR犬を作出し、偽手術をおこなった犬を対象としてニコランジルを経口投与したところ、ニコランジルの血中濃度は投与量依存的に増加したものの、MRはニコランジルの薬物動態に影響を与えないことを見出した。本章より、イヌにおいてMRはニコランジルの薬物動態に影響しないと結論された。

第4章 薬物－経口投与補助剤相互作用：経口投与補助剤（ペースト、カプセルおよびオブラート）がゾニサミドの薬物動態におよぼす影響

獣医療では、ペースト、カプセルやオブラートなどの経口投与補助剤は粉薬や苦い薬物、多種の薬物を投与するときに汎用されているが、これらが薬物動態におよぼす作用は不明であった。本章では、苦みが強いにもかかわらず長期間にわたり反復投与する必要のある抗てんかん薬ゾニサミドをペースト、カプセルおよびオブラートで包むことによるゾニサミドの薬物動態に対する影響を検討した。上記の経口投与補助剤とともに単回経口投与したゾニサミドの吸収は、ペーストでもっとも速く、カプセル、オブラートの順に遅くなっていくことを見出した。本章では、各種の経口投与補助剤がゾニサミドの経口吸収速度に影響を及ぼすことが示された。

第5章 薬物－サプリメント相互作用：セントジョーンズワートが免疫抑制剤シクロスポリンの薬物動態におよぼす影響

シクロスポリンは、イヌのアトピー性皮膚炎に対し有効性が高い薬物であり、セントジョーンズワートは、無駄吠えや分離不安などのストレス要因になどのストレス要因に対し有用性が認められているサプリメントである。アトピー性皮膚炎に対してシクロスポリン治療を受けているイヌに、飼い主がイヌの痒み症状軽減を意図してセントジョーンズワートを投与する可能性がある。本章では、セントジョーンズワートとシクロスポリンの相互作用の可能性について検討している。セントジョーンズワート反復投与から少なくとも1週後にはシクロスポリンの血中trough濃度は減少し、4週後も同程度の血中trough濃度の減少が続くことが示された。セントジョーンズワートの投与によって小腸のCYP2B11/3A12、肝臓のCYP2C21/3A12 mRNA量が増加し、このことはシクロスポリンの血中trough濃度減少を裏付けている。本章より、セントジョーンズワートは薬物代謝酵素を誘導することによってシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼすことが示唆された。

以上のことから、本研究では、獣医臨床においてイヌに処方される各種の治療薬を対象に薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性のある因子について幅広く検討をおこない、薬物相互作用が発現することを実証したことは高く評価される。特に、薬物-薬物相互作用だけでなく、尿pHコントロール

食および経口投与補助剤などの獣医臨床に特有かつ多用される因子が薬物動態に影響を及ぼす知見は、獣医臨床においてきわめて有用である。本研究は獣医療ではこれまで研究されることの少なかった薬物相互作用に関して多くの新知見を見出したこと、さらにその成果は獣医臨床に直ちに活用されるであろうことなど、適正な薬物治療の普及に貢献するところが大きいと考えられ、博士（獣医学）の学位を授与するにふさわしい業績と判定した。